AUS DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK IN BASEL —
VORSTEHER: PROF. DR. R. STAEHELIN — UND AUS DEM SANATORIUM
ERZENBERG IN LANGENBRUCK (BASELLAND, SCHWEIZ)
LEITENDER ARZT: DR. MED. ANTON CHRIST

FORTLAUFENDE CYTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN DES AUSWURFS BEI CHRONISCHER LUNGENTUBERKULOSE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

OTTO MÜHLBERG

VON BASEL UND VON AARAU

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1929

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. Rudolf Staehelin

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck aus
„Beiträge zur Klinik der Tuberkulose und spezifischen Tuberkuloseforschung", Bd. 71, H. 5/6

In den letzten Jahren sind wieder mehrere Arbeiten erschienen, in welchen betont wird, daß die im Auswurf vorkommenden Zellen mehr Beachtung von klinischer Seite finden sollten. Fördernd sind dabei sicher die neuen Arbeiten über die Technik der Fixation und Färbung des Sputums gewesen; denn für die Beurteilung der Zellen begnügte man sich lange mit dem Nativpräparat. Bei den gefärbten und zur Fixation luftgetrockneten Präparaten erschwert der Schleim im Auswurf die Fixation der Zellen in dem Zustande, in welchem sie den Körper verlassen, und demnach auch ihre Beurteilung. Einbettung nach Methoden der Pathologie ist zu kompliziert für den praktisch-klinischen Gebrauch. 1918 empfahl *Liebmann* wieder Fixation des noch feuchten Sputums. Diese Methode der *Feuchtfixation* ist seither auch von anderen günstig beurteilt worden, da sie die Zellen schont und praktisch brauchbar ist (*Propper, Schiele, Beljajewa*). Die Schwierigkeit, die Zellen so zu fixieren, wie sie den Körper im Sputum verlassen, ist jetzt behoben.

Die vorliegende Arbeit stellte sich als Aufgabe die Frage: *Kann man mit einer einfachen, d. h. praktisch klinisch brauchbaren Untersuchungstechnik (Feuchtfixation) durch fortlaufende Beobachtung des Zellbefundes im Sputum während des Verlaufs einer Lungentuberkulose Befunde erheben, welche zum Stellen der Diagnose oder Prognose verwertet werden können?*

Es wäre sehr zu begrüßen, wenn wir durch das Studium der Cytologie des Sputums neue Anhaltspunkte für das pathologisch-anatomische Geschehen in den Lungen bei Lungentuberkulose gewinnen könnten.

Eisen und *Hatzfeldt* widerlegen 1908 die Behauptung von *Wolff-Eisner*, daß eine beginnende Lungentuberkulose an einer Lymphocytose des Sputums erkannt werden könne, und weisen namentlich auf die mangelhafte Technik hin, die zu diesem Irrtum geführt hat. Auch spätere Arbeiten differieren oft stark in den Resultaten, vor allem wegen der Unsicherheit in der Diagnose einzelner Zellarten. Die verschiedenen angewandten Fixations- und Färbemethoden erschweren es zudem, einzelne Resultate zu vergleichen. Fortlaufend makroskopisch und mikroskopisch hat *Engelsmann* den Auswurf bei Lungentuberkulose untersucht, betont jedoch den beschränkten Nutzen dieser Untersuchungen. Über fortlaufende Untersuchungen berichten ferner *Madlener, Fanelli* und *Sselesnew*, an Hand der Liebmannschen

Feuchtfixation *Propper, Schiele* und *Beljajewa*. Viele Arbeiten beschäftigen sich mit der Frage der Morphologie und Genese der einzelnen Zellarten und mit der Phagocytose im Sputum (*Bezançon* und *de Jong, v. Hoesslin* u. a., an Hand der Liebmannschen Technik *Liebmann, Propper, Schiele*).

Die Beobachtungen für die vorliegende Arbeit wurden im *Sanatorium Erzenberg* in *Langenbruck* (Baselland) von Ende 1925 bis Oktober 1926 ausgeführt. Das Sanatorium ist eine private Volks-Lungenheilstätte in mittlerer Höhenlage (755 m ü. M.) ohne Voruntersuchungsstelle und nimmt auch Patienten mit Formen von Tuberkulose auf, die in den Sanatorien mit Voruntersuchung weniger Aufnahme finden (ganz leichte und ganz schwere Fälle).

Ich habe das Sputum *makroskopisch, im Nativpräparat*, im *Ziehlpräparat* und im *feuchtfixierten*, mit *Hämalaun-Eosin* gefärbten *Präparat* für gewöhnlich 1 mal *wöchentlich* untersucht und täglich die Sputummenge — bei wenig Sputum die Zahl der Expektorationen — notieren lassen. Daneben wurde die spezielle Diagnose und die Prognose des Einzelfalles an Hand der Anamnese, der klinischen Beobachtung und — womöglich — der Katamnese gestellt.

Das Sputum wurde *wöchentlich* gestellt, in der Zwischenzeit nur bei besonderen Ereignissen, da die Aufgabe war, zu untersuchen, ob eine praktisch durchführbare fortlaufende cytologische Beobachtung des Sputums für die Diagnose oder Prognose verwendbare Resultate gibt. Bei einer Patientin wurde das Sputum während 3 Monaten 2—6 mal wöchentlich untersucht. Sie hatte einen wenig ausgedehnten, aber stark aktiven Lungenbefund (spärlich balligen Auswurf am Morgen, reichlich Tuberkelbacillen und große Netze elastischer Fasern enthaltend). Dabei ergaben sich viel raschere Veränderungen des Sputums makroskopisch und mikroskopisch, als sie durch wöchentlich einmalige Untersuchung hätten richtig festgestellt werden können. Tägliche Kontrolle ist aber praktisch unmöglich in Anbetracht des Zeitaufwandes für diese Untersuchungsmethode, im Beginn von frischen Prozessen jedoch erforderlich.

Das Sputum wurde *morgens* gestellt. Um diese Zeit expektorieren die Patienten am meisten. Der Auswurf ist noch frei von Speiseresten. Die Patienten wissen meistens bald den Unterschied zwischen Rachensputum und dem aus den tiefen Respirationswegen stammenden „Lungensputum" zu machen.

Da zur frischen Fixation des Auswurfs die Tagesmenge nicht zu verwenden ist, ließ ich jeden Patienten in eine ausgekochte *Petrischale* 1—3 mal spucken, wie *Liebmann* angibt. Diese Methode unterscheidet sich vorteilhaft von der üblichen Untersuchung mit Ausgießen des Auswurfs aus dem Spucknapf in den zur Hälfte schwarz lackierten Krönigschen Teller:

1. Sie ist sauberer.
2. Petrischalen sind leichter zu reinigen und auch für bakteriologische Untersuchungen brauchbar.
3. Das Sputum kann im durchfallenden Licht und leichter auf verschiedenem Grund (schwarzes und weißes Papier unter der Glasplatte) betrachtet werden, wobei einzelne Partien besser auf hellem, andere besser auf dunklem Grunde zu beurteilen sind.
4. Man vermeidet das Umgießen des Sputums, was oft die feineren makroskopischen Verhältnisse verwischt und die einzelnen Expektorate durcheinander bringt.

Selbstverständlich sind auch die *Messung* und die *makroskopische Untersuchung der ganzen Tagesmenge* des Auswurfs von Bedeutung. Die beiden Betrachtungsweisen sind verschieden voneinander. Die Betrachtung der ganzen Tagesmenge im Spuckglas gibt über ganz andere Verhältnisse, die auch von diagnostischem Wert sind, Aufschluß. Hier kommt schon die Wirkung der Autolyse und der Bakterien zur Geltung; es tritt Schichtung auf infolge des ungleichen spezifischen Gewichts der einzelnen Bestandteile.

Zur makroskopischen Untersuchung in der Petrischale verwendet man einzelne Expektorate, aber frisch. Zersetzungsprozesse, die an ihnen zu beobachten sind, müssen bereits in den Lungen oder Luftwegen stattgefunden haben. Vor allem aber zeigt die *makroskopische Untersuchung des einzelnen Expektorates in der Petrischale* sehr feine Unterschiede im Verhalten von Schleim und Eiter besonders gut, viel feiner als sie durch die gewöhnlichen Be-

zeichnungen wie „schleimig-eitrig, eitrig-schleimig" zum Ausdruck gebracht werden können. Gerade in diesen Kategorien von Sputum, welche bei Patienten mit chronischer Lungentuberkulose sehr häufig sind, sollten noch genauere Unterschiede gemacht werden durch Analyse des Verhaltens der einzelnen Faktoren: Größe, Form, Farbe, Menge und Verteilung der Eiterpartikel im Schleim, bei welchem wieder auf Konsistenz, Farbe, Menge, Vermischung mit dem Eiter zu achten ist (siehe *v. Hoesslin*).

Ausstrich. Es empfiehlt sich, wie *Bezançon* und *de Jong* und *Liebmann* angeben, ein Sputumpartikelchen möglichst dünn auszubreiten. Für gewöhnlich gelingt dies mit zwei feinen Nadeln rasch und schonend. Der Schleim läßt sich oft wie eine Membran ausspannen, so daß in jedem Präparat genügend viel dünne Stellen entstehen. Nur bei dünnflüssigem Sputum ist ein Ausstreichen mit einem leicht aufgedrückten Deckgläschen zu empfehlen. Wenn man bei makroskopisch verschiedenem Aspekt des Auswurfs mehrere Präparate macht, so findet man nachher auch cytologisch starke Unterschiede. Jedoch auch im kleinen, hirsekorngroßen, homogen erscheinenden Partikel, der für *ein* Präparat verwendet wird, ist man erstaunt, mikroskopisch manchmal sehr ungleiche und rasch wechselnde Bilder anzutreffen.

Das Prinzip der *Feuchtfixation* besteht darin, daß vom frisch expektorierten Sputum ein Partikelchen rasch und schonend ausgebreitet fixiert wird, bevor es an der Luft eintrocknet. Zur Feuchtfixation empfiehlt *Liebmann* Methylalkohol. Es wird allgemein betont, daß reiner, wasserfreier Methylalkohol verwendet werden muß. Weil er rasch verdunstet, müssen die Cuvetten regelmäßig gedeckt werden. 5 Minuten genügen zur Fixation; am besten ist es, die Präparate 10—15 Minuten zu fixieren.

Wenn man in der bis jetzt beschriebenen Art das Sputum gewinnt und auf den Objektträger fixiert, hat man die durch die pathologischen Prozesse ins Lumen des Respirationstraktus abgegebenen Formelemente — soweit sie nicht im Fixationsmittel löslich sind wie Fett, Myelin — in dem Moment fixiert, wo sie uns durch die Expektoration zugänglich werden, nicht mehr und nicht weniger. Wir vermeiden einerseits die Degeneration der Zellen durch die Einflüsse der Außenwelt, durch Autolyse, durch die Tätigkeit der mitexpektorierten Bakterien, andererseits treffen wir die Zellen bereits degeneriert an: sie erleiden Veränderungen durch den pathologischen Prozeß, welcher zur Ausstoßung aus dem Körper führt; auch werden sie schon durch die Außenwelt angegriffen während ihres Verweilens im Lumen des Respirationstractus oder in pathologischen Hohlräumen (Kavernen, Bronchiektasien).

Ich kann darum *Sedlmeyr*, welcher betont, daß die Zellen im Sputum schlechter gefärbt sind wie im Blut, nur insofern beipflichten, als wir eben schlechteres Material vor uns haben als das frisch aus dem Körper entnommene Blut, und kann wie die anderen Autoren bestätigen, daß durch die Feuchtfixation die Zellstrukturen und -zusammenhänge gut erhalten bleiben. Ich beobachtete nur selten eine Ablösung des Schleimes von den Zellen oder Verzerrungen der Zellform und erhielt gute Strukturbilder von Kern, Plasma und ihren Degenerationsformen und feine Zeichnung des Schleimes.

Färbung: Mit Hämalaun etwa 10—15 Minuten. Gutes Wässern, womöglich eine Stunde und länger. Wenn man die schon blau gewordenen Präparate kurz in 1 proz. Salzsäurealkohol schwenkt, bis sie eben wieder rot werden, und weiter wässert, bis sie wieder blau sind, so erhält man sehr schöne Zeichnung der Kernstrukturen und des Schleimes. Färben mit $^1/_3$proz. wässeriger Eosinlösung mindestens $^1/_2$ Minute, besser 5—10 Minuten. Abspülen mit Wasser, Lufttrocknen oder besser Entwässern im steigenden Alkohol, Xylol und Einbetten in Cedernöl oder Kanadabalsam.

Anfangs habe ich auch die Färbung mit *Magdalarot-Thionin* nach *Liebmann* versucht, jedoch mit Magdalarot keine gute Färbung des Plasmas erhalten. Das Magdalarot verhielt sich wie ein Kernfarbstoff. *Liebmann* verwendet es jetzt zur Plasmafärbung, gibt aber selbst

an, daß es früher als Kernfarbstoff gebraucht wurde. Worauf der Unterschied in diesem ungleichen Verhalten dieses Farbstoffes beruht, konnte ich nicht untersuchen. Deshalb und auch auf Grund der Angaben von *Propper* bin ich zur Hämalaun-Eosin-Färbung gekommen. Die Färbung nach *May-Grünwald-Giemsa* gelingt nur unsicher. Die einzelnen Stellen im Präparat sind ungleich gefärbt. Eine pantoptische Färbung der Sputumpräparate ähnlich den Blutpräparaten fordert *Liebmann* mit Recht. Es war mir nicht möglich, eine sichere und praktisch gut brauchbare Färbung auszuprobieren.

Von jedem wöchentlich untersuchten Sputum habe ich 2 Zellpräparate gemacht und den makroskopischen Aspekt notiert. Gleichzeitig betrachtete ich das Sputum im *Nativpräparat*. Der Hauptwert dieser Untersuchung liegt darin, das Rachensputum auszuscheiden. Die großen Plattenepithelien der Mundhöhle sind eine Zellart, die sicher im Nativpräparat erkannt werden kann, ebenso die Erythrocyten. Bei allen übrigen Zellen ist Vorsicht in der Beurteilung geboten. Wohl sind Leukocyten und große Makrophagen als solche zu erkennen; aber es gibt viele degenerierte Elemente auch unter ihnen, die als solche im Nativpräparat nicht zu erkennen sind. Die monocytoiden Zellen, Lymphocyten usw. imponieren im Nativpräparat meist als gewöhnliche Leukocyten. *Sahli* macht auf diese Fehlermöglichkeiten aufmerksam. Das Nativpräparat ist geeignet zur vorläufigen Orientierung, kann aber das feuchtfixierte und gefärbte Präparat nicht ersetzen.

Vor allem aber dient das Nativpräparat zum Suchen nach *elastischen Fasern*. Daß die Unterscheidung zwischen büschel- und netzförmiger Anordnung der elastischen Fasern produktive und exsudative Formen der Tuberkulose auseinander zu halten ermöglicht, wie *Ballin* (zit. nach *Sedlmeyr*) angibt, erscheint mir zu weitgehend (s. a. *Engelsmann*). Beide Arten elastischer Fasern fand ich bei exsudativer und produktiver Tuberkulose, und bei beiden Arten vorwiegend die netzartig angeordneten. *Biermer* unterscheidet schon diese 2 Arten von elastischen Fasern und deutet diesen Befund so, daß die gestreckten Fasern aus destruktiven Prozessen in der Längsfaserhaut der kleinen Bronchien stammen.

Jedesmal wöchentlich wurde auch ein Präparat auf *Tuberkelbacillen nach Ziehl* gefärbt mit Methylenblau-Nachfärbung. Auch diese Präparate wurden von frischem Sputum angefertigt. In der weitaus größten Zahl der Ziehl-Methylenblau-Präparate, die sich nicht als durch Rachensputum verunreinigt erwiesen, habe ich nur spärlich *andere Bakterien* oder gar keine feststellen können.

In vereinzelten Fällen habe ich auch feuchtfixierte Präparate zuerst nach *Ziehl* gefärbt und dann mit Hämalaun-Eosin nachgefärbt. Die Präparate sind schwieriger herzustellen, gelingen aber oft sehr schön. Die leuchtend roten Tuberkelbacillen sind von den mit Eosin sich färbenden Elementen gut zu unterscheiden. Es lag nicht im Rahmen dieser Arbeit, die Phagocytose zu studieren. Die gewöhnlichen Ziehlpräparate dienten zur Orientierung über die bakteriologischen Verhältnisse.

Auf diese Weise habe ich das *Sputum von 60 Patienten* untersucht, an Hand von über 1300 Hämalaun-Eosin-, 500 Ziehl- und 500 Nativpräparaten, 30 Fälle fortlaufend über mehr als 3 Monate (4 über 9 Monate). Die andern konnten aus äußeren Gründen nur kürzere Zeit verfolgt werden, naturgemäß vorwiegend die ganz schweren Fälle. In andern Fällen konnte ich den Auswurf weniger lange untersuchen als der Sanatoriumsaufenthalt dauerte, weil die Patienten aufhörten zu spucken. Wenn man die feinere cytologische Untersuchung des Sputums als Hilfsmittel zur Sicherstellung und Kontrolle der Diagnose und Prognose

bei der chronischen Lungentuberkulose verwenden will, so ist die banale Tatsache, daß der Patient nicht mehr spuckt, ein Nachteil der Methode, z. B. gegenüber der Untersuchung des Blutes (Blutbild, Senkungsreaktion).

Wenn wir die cytologische Untersuchung des Sputums verwerten und weiter ausbauen wollen — *Liebmann* möchte sie wie die Hämatologie ausbauen; die Versuche anderer Autoren (*Schiele*, *Sselesnew*), die Präparate wie das Blutbild auszuzählen, haben zu praktisch unbrauchbaren Resultaten geführt —, so müssen wir uns die *prinzipiellen Unterschiede zwischen den Untersuchungsmethoden von Blut und Auswurf* vor Augen halten. Der Auswurf ist als Exkret viel eher mit dem Urin oder Stuhl zu vergleichen. Dort treffen wir auch die gleichen Schwierigkeiten der Fixation und Färbung, sowie der Beurteilung der Zellen nach dem Orte ihrer Herkunft, nach dem Einfluß, den der pathologische Prozeß und das Verweilen in den Ausführwegen auf sie ausgeübt haben. Niemand wird es hier einfallen, Präparate auszuzählen wie im Blutbild.

Das *Blut* enthält die Zellen in jedem Falle homogen verteilt.

Im *Auswurf* ist bereits *makroskopisch* die Verteilung der Zellen eine ungleiche. Das kleine Partikelchen für ein Präparat wird gewöhnlich aus einer „eitrigen", d. h. zellreichen Partie entnommen. Verwendet man auch „schleimige" Partikel, so erhält man andere Anordnung und Mengenverhältnisse der Zellen. Ein Patient kann auch zwei nach Herkunft und Aussehen ganz verschiedene Auswurfsarten nebeneinander auswerfen. Bei diesen Überlegungen ist übrigens das Rachensputum nicht berücksichtigt.

Mikroskopisch ist der Auswurf auch *nicht homogen*. Man kann ihn nicht homogenisieren, ohne dadurch die Zellen zu schädigen. Die Zellen sind ungleich zwischen den Schleimfäden und -Streifen angeordnet. Man sieht Züge, wo die Zellen streifenförmig liegen (Leukocyten). Dazwischen liegen Zellen verstreut oder zu kleinsten Haufen geballt neben- und übereinander. Nicht selten findet man eine Zellart spärlich oder gar nicht in einem Präparat verteilt, aber lokal stark gehäuft an einer Stelle, wo oft auch der Schleim einen anderen Aspekt bietet (besonders Eosinophile, monocytoide Zellen, Makrophagen). Hier nun z. B. 500 Zellen *auszuzählen* und nachher die gefundenen Zellwerte in Prozenten auszurechnen wie beim Blutbild, geht nicht an. Zudem müßten nicht nur die durch Färbung hervorgehobenen Leukocyten, sondern die nahe beieinander liegenden Zellen alle gezählt werden. Deshalb habe ich nur *approximative Werte*, wie „sehr viel, viel, mäßig, wenig, spärlich, sehr spärlich" gebraucht, um das Mengenverhältnis der einzelnen Zellarten auszudrücken. Lokal gehäuftes Vorkommen einer Zellart habe ich immer besonders vermerkt.

Anstatt Zellformeln aufzustellen wie im Blutbild, müssen wir *typische Kombinationen von Befunden* der cytologischen und übrigen Untersuchung des Sputums aufsuchen. Das heißt, die *einzelne Zellart* ist zu verfolgen, weniger ob sie *zu- oder abnimmt*, als wie sie sich *qualitativ verändert* und wie sie *gelagert* ist. Wir werden das *Verhalten des Schleimes* studieren müssen und *Beziehungen zu Befunden aus den übrigen Untersuchungsarten des Auswurfs* suchen (genaue Analyse des makroskopischen Aussehens, Nativuntersuchung, bakteriologische und chemische Untersuchung). Wichtig ist auch, die *Zeitdauer* zu berücksichtigen, in welcher sich die Eigenschaften des Auswurfs ändern.

Wenn die Lungen nur von einem einheitlichen Krankheitsprozeß befallen sind, wie z. B. bei Pneumonie, Bronchitis, Lungenödem, mögen die obigen Hindernisse der Methode weniger störend sein. Sie erschweren aber die Beurteilung der Präparate dann, wenn, wie es *bei der chronischen Lungentuberkulose* der Fall ist, *sehr ungleiche Prozesse in den Lungen gleichzeitig und nebeneinander* sich abspielen: tuberkulöse Prozesse verschieden in der anatomischen Form, in der Aus-

dehnung, zeitlich verschiedene Stadien desselben Prozesses, Folgezustände (Kavernen, Bronchiektasien) und Narben tuberkulöser Prozesse; nebenher nichttuberkulöse Prozesse (Bronchitis, Bronchopneumonie, Stauungserscheinungen usw.). Alle diese Prozesse liefern Auswurf. Im Einzelfall abzuschätzen, woher ein Expektorat kommt, ist schwer. Die Hauptmenge des Sputums kann von einer Kaverne oder Bronchiektasie herrühren, die zur Zeit das Allgemeinbefinden nicht wesentlich beeinflußt, während daneben mit den gewöhnlichen klinischen Methoden gleichzeitig nicht feststellbare Prozesse in den Lungen angehen. Viele Elemente können durch Reizung ins Sputum gelangen, ausgelöst durch einen an und für sich beendeten Prozeß (sog. Narbenkatarrh). Abgesehen von den Ausscheidungen der Kavernen und Bronchiektasien wird meistens ein frisch entzündlicher Prozeß die Hauptmenge des Sputums liefern.

Im *Sputum* haben wir ein *Material aus dem erkrankten Organ* selbst vor uns, das uns Aufschluß geben kann über die daselbst stattfindenden Prozesse. Hierin liegt der Vorteil der Sputumuntersuchung, vor allem aber der Unterschied gegenüber der *Blutuntersuchung*. Diese gibt uns *Aufschluß über die Reaktionsweise des Körpers gegen die Erkrankung aller Organe*. Meist macht uns die Reaktion des Gesamtorganismus zuerst auf einen neuen krankhaften Prozeß in den Lungen aufmerksam.

Zur Systematik der einzelnen Zellarten habe ich die Einteilung von *Liebmann*[17] benützt. Allgemein wird zwischen den Elementen des Blutes und den Elementen des Respirationstraktus unterschieden. Bei einigen Zellarten (monocytoide Zellen, zum Teil auch die sog. Makrophagen, welche aber von den meisten als Alveolarepithelien angesehen werden) ist noch nicht entschieden, ob es sich um Abkömmlinge des Epithels, des Blutes oder des retikulo-endothelialen Systems handelt (s. *Aschoff*). In der Einteilung von *Liebmann* sind die Erythrocyten nicht erwähnt, obschon in den meisten Sputis vereinzelte Erythrocyten zu finden sind.

Als *Leitepithel* (*Sahli*, *Engelsmann*) gilt diejenige Epithelart, aus der das Sputum vorwiegend besteht. Dabei ist aber zu beachten, daß durch die Flimmerbewegung wahrscheinlich Alveolarepithelien bis in den Rachen gelangen und daß in Präparaten von sicherem Lungensputum auch Epithelien der oberen Luftwege und des Rachens sich finden können. Beim geballt-eitrigen Sputum kann man die Vermischung wohl vermeiden durch Waschen, nicht aber beim flockig-eitrig-schleimigen.

Neben der Unklarheit über die Abstammung einiger Zellarten erschwert, ja verunmöglicht oft die allgemeine Degeneration und Pyknose der Zellen die Cytodiagnostik.

A. Elemente des Blutes.

Polynucleäre neutrophile Leukocyten. In den mit Hämalaun-Eosin gefärbten Präparaten konnte ich das Verhalten der *Granula* im Plasma der Neutrophilen nicht untersuchen. Ich habe den Zustand der Neutrophilen aus dem Verhalten des Kernes und der Intensität der Färbung des Plasmas beurteilt.

Wie die früheren Untersucher habe auch ich ganz *gut erhaltene Neutrophile* nur in wenigen Fällen gefunden. Die einzelnen Kernsegmente erscheinen dann im

feuchtfixierten Präparat als Bläschen durch feine Brücken verbunden (*Liebmann*). Ihre Zahl beträgt meistens 3—5. Die gleichen Werte fanden *Liebmann*, *Propper* und *Schiele*. Man sieht aber recht oft auch stärker segmentierte Kerne. *Propper* fand allgemein eine Rechtsverschiebung gegenüber den gleichzeitig untersuchten Neutrophilen des Blutes. *Riccioli* und *Pace* (zit. nach *Sedlmeyr*) fanden eine Linksverschiebung der Neutrophilen im tuberkulösen Sputum gegenüber anderen Krankheiten, *Schiele* eine Linksverschiebung bei klinischer Besserung. Ich erachte die *Arneth-Differenzierung der Neutrophilen im Sputum* für zu unsicher, weil die Zahl der Kernbläschen infolge der häufig zu beobachtenden Pyknose Verschiebungen erleiden muß. Gerade die zuletzt erwähnte Beobachtung von *Schiele* dürfte darauf beruhen; sie stünde sonst im Widerspruch zu den übrigen Erfahrungen.

• Meistens sind die Neutrophilen mehr oder weniger *degeneriert*. Die einzelnen Kernbläschen sind häufig noch erhalten, aber pyknotisch. Einige Exemplare bieten das Bild der *Pseudolymphocyten* (*Ehrlich*, s. *Liebmann*[17]): die Kernbläschen sind auf einen runden, zentral gelegenen, stark pyknotischen Kern zusammengesintert, welcher von einem stark acidophilen Plasmasaum umgeben ist. (Siehe die Abbildung im Taschenbuch von *Meyer* und *Lenhartz*, S. 416, Pleuraexsudat.) *Sahli* warnt vor der Verwechslung dieser pyknotischen Neutrophilen mit Lymphocyten. Noch stärkere Grade der Pyknose, so daß nur noch die pyknotischen Kerne ohne Plasmasaum zu sehen sind, kommen nicht häufig vor. Am ausgeprägtesten und regelmäßig fand ich diesen Befund im Sputum einer Patientin mit kavernös-cirrhotischer Tuberkulose und mit Bronchiektasien.

Ausgesprochene *Pyknose bei Erweichungsherden* in der Lunge habe ich, wie *Bezançon* und *de Jong* und *Liebmann*, häufig beobachtet. Allerdings kann ich die Angabe von *Bezançon* und *de Jong*, daß die elastischen Fasern und pyknotischen Neutrophilen in ihrem Vorkommen einander parallel gehen, nicht bestätigen. Ich fand in gleichen Fällen die Neutrophilen auch nur schwach degeneriert und umgekehrt starke Pyknose in Expektoraten ohne elastische Fasern bei Bronchiektasien, bei gewöhnlicher Bronchitis mit Tuberkulose, aber auch sonst bei Tuberkulose.

Bezançon und *de Jong* fanden in Fällen, wo durch *frische Prozesse Blutungen* verursacht wurden, im Sputum die *Neutrophilen gut erhalten*. Diese Angabe kann ich bestätigen. Es fragt sich dabei, ob gut erhaltene oder nur wenig degenerierte Neutrophile typisch sind für den Beginn eines neuen Prozesses und ob stärkere Degeneration im Sputum erst vorherrscht, wenn die erweichten Herde sich durch Sequestration reinigen. Elastische Fasern können sich aber schon finden, wenn die Neutrophilen erst Anfangsstadien von Degeneration zeigen. Ich sah dies z. B. in frischen Fällen mit wenig Auswurf, wo wir nach der klinischen Untersuchung einen wenig ausgedehnten, jedoch aktiven Prozeß annahmen. Gerade solche frische, „reine" Fälle erachte ich am wertvollsten zur Ausdeutung der Sputumbefunde bei Tuberkulose.

Bei Gelegenheit einer *Obduktion* konnte ich auch *Abstriche aus den Lungen* machen. Die Präparate wurden ebenfalls feucht fixiert. In den Abstrichen aus Erweichungsherden waren die Neutrophilen viel stärker pyknotisch als in den Herden von gelatinöser Pneumonie. Es handelte sich um einen Patienten im Terminalstadium einer schweren kavernösen Tuber-

kulose mit ausgedehnten exsudativen Herden und mit Larynxtuberkulose. Das Sputum war meist münzenförmig, aus Kavernen stammend, spärlich oder gar keine elastischen Fasern enthaltend. Die Neutrophilen waren anfänglich, d. h. 3 Monate vor dem Tode noch stark degeneriert. Als Anzeichen des Hinzutretens neuer exsudativer Prozesse in den Unterlappen nehme ich das Vorkommen weniger stark degenerierter Neutrophiler an, das sub finem vitae im Sputum vorherrschte.

Deutliche Pyknose bis zu den stärksten Graden beobachtete ich auch im streifig-eitrigen Sputum mit glasighöckerigem Schleim (sog. froschlaichähnliches Sputum), welches als typisch für vernarbende Prozesse gilt. Das Sputum enthielt noch viele elastische Fasern, ein Zeichen, daß die *Demarkation noch nicht beendet* war. Die elastischen Fasern nahmen im weiteren Verlaufe stark ab oder verschwanden ganz; klinisch wurde der Prozeß stationär. Umgekehrt konnte ich bei Patienten mit makroskopisch demselben Sputumbefund, wo manchmal keine elastischen Fasern zu finden waren, wohl aber gut erhaltene Neutrophile, klinisch beobachten, daß in den Lungen noch aktive Prozesse vorhanden waren. Auch hier scheinen *gut erhaltene Neutrophile auf frisch entzündliche Prozesse hinzuweisen.*

Diese Beobachtungen sind noch gering. Sie mögen aber zeigen, wie es möglich sein wird, aus *Kombinationen von Sputummerkmalen* Anhaltspunkte für die Vorgänge in den Lungen zu gewinnen. Solche Befunde, wie der Zustand der Zellen, das makroskopische Aussehen des Sputums, sind viel konstanter und aufschlußreicher als die Häufigkeit des Vorkommens der einzelnen Zellart. Letztere ist natürlich auch von Bedeutung, aber in den einzelnen Präparaten allzusehr zufälligen Schwankungen unterworfen und darum in praxi wertlos.

Allgemein wird angeführt, daß die *Neutrophilen im Auswurf der chronischen Tuberkulose vorherrschen. Schiele* hat 76—99% Neutrophile im Sputum der Tuberkulösen gezählt. Auch ich habe in einzelnen Präparaten fast ausschließlich Neutrophile gefunden, jedoch beispielsweise beim gleichen Patienten in späteren Präparaten ebensoviel oder sogar mehr andere Zellen beobachtet (Eosinophile, monocytoide Zellen). Dies mag weniger auf einem vorübergehenden Zurückgehen der Neutrophilen als auf der Vermehrung einer anderen Zellart beruhen. Zur Beurteilung dieser Verschiebungen reicht die Abschätzung der Menge der einzelnen Zellen vollkommen aus.

Polynucleäre eosinophile Leukocyten. Die Angaben der Literatur über die Häufigkeit der Eosinophilen im tuberkulösen Sputum widersprechen sich. *Bezançon* und *de Jong* begründen diese Widersprüche durch Unterschiede in der Färbetechnik so, daß bei der Färbung mit Methylenblau-Eosin zum Teil auch Neutrophile mit stark gefärbten Granulis für Eosinophile gehalten wurden („hypeosinophile Granula"). In den Hämalaun-Eosinpräparaten konnte ich die Eosinophilen immer deutlich von den Neutrophilen unterscheiden. Wie *Liebmann, Propper* und *Schiele* habe auch ich meist 2, gelegentlich auch mehr Kernbläschen beobachtet, manchmal auch einen Nucleolus in jedem Bläschen. Die Eosinophilen sind allgemein viel weniger degeneriert als die Neutrophilen und haben durch Pyknose oft scheinbar ein einziges Kernbläschen. Man findet manchmal in der Nähe zerquetschter Zellen, aber auch isoliert, Grüppchen eosinophiler Granula.

Nach *Bezançon* und *de Jong* kommen die Eosinophilen im tuberkulösen Sputum nur vereinzelt vor; vermehrt seien sie nur bei gleichzeitigen asthmatischen Zuständen. In Übereinstimmung mit *Liebmann, Propper, Schiele* und *v. Hoesslin* fand ich im tuberkulösen Sputum häufig vermehrt Eosinophile, ohne daß asthmatische Symptome vorhanden waren. Wie die meisten anderen Autoren (*Liebmann, Propper, Schiele, Beljajewa* und *V. Hoesslin*) konnte ich *kaum Beziehungen zwischen der Menge der Eosinophilen und klinischen Veränderungen* finden. Nur vereinzelte Eosinophile auf lange Zeit fanden sich bei sehr ungleichen Formen und Verlaufsarten der Tuberkulose. Fast immer sind einzelne Eosinophile zu beobachten.

Bei einer Patientin mit cirrhotischer und produktiv-kavernöser Lungentuberkulose und Larynxtuberkulose enthielt das bacillenreiche Sputum meist auffallend viel Eosinophile, welche sogar einmal fast die einzige Zellart im Sputum bildeten. Es wurden keine asthmatischen Symptome und keine Hauterscheinungen (s. unten) beobachtet, auch keine besondere Therapie vorgenommen. Patientin starb 9 Monate nach Abschluß der Beobachtung im Spital an einer raschen Verschlimmerung ihrer Tuberkulose nach stattgehabtem künstlichen Abort (Sektion).

Im einzelnen Falle treten Schwankungen auf, gewöhnlich, ohne daß eine Beziehung zu einer Veränderung klinischer Symptome offenbar würde. Zwei Beobachtungen scheinen mir wichtig.

Bei einer Patientin mit frischer, wenig ausgedehnter Tuberkulose (kleine Infiltrate mit Kavernenbildung beiderseits infraclaviculär und im linken Unterlappen) trat ein Monat nach Beginn einer Sanocrysinkur gleichzeitig mit einem lichenoiden, stark juckenden Exanthem eine vorübergehende *Eosinophilie des Sputums* auf, so stark, daß mehr Eosinophile als Neutrophile vorhanden waren. Weiterhin blieben die Eosinophilen gegenüber der Zeit vor der Kur leicht vermehrt. Asthmatische Erscheinungen waren keine zu beobachten. Im Blute waren die Eosinophilen von 2,3% vor der Kur auf 9% nach der Kur angestiegen. Die Kur wurde begonnen, als massenhaft elastische Fasern bei geringer Sputummenge (einige Ballen am Morgen) rasche Zerfallsprozesse anzeigten. Während der Kur nahmen die elastischen Fasern ab. Einige Monate später hatte die Patientin keinen Auswurf mehr. Innerhalb 2 Jahren blieb der Verlauf ein günstiger.

Eine andere Patientin hatte in der medizinischen Klinik in Basel nach Sanocrysininjektionen starke, masernähnliche Exantheme bekommen. 4 Monate später kam sie zur Nachkur ins Sanatorium und hatte relativ viel Eosinophile im Sputum. Innerhalb 4 Monaten nahmen die Eosinophilen wieder ab.

Von zwei weiteren mit Sanocrysin behandelten Patienten, bei denen der ungünstige Verlauf des Lungenprozesses durch die Behandlung nicht beeinflußt wurde, bekam der eine wohl ein Exanthem. Bei beiden beobachtete ich aber nie eine Vermehrung der Eosinophilen.

Diese Beobachtungen dürften wohl im Einklang stehen mit denjenigen von *Brösamlen* (zit. nach *Propper*) (vorübergehende Vermehrung der Eosinophilen im Blut in günstigen Fällen bei subcutaner Tuberkulinanwendung), *Propper* (Ansteigen der Eosinophilen im Sputum während der Akme nach Tuberkulininjektionen — 20 Stunden nach Injektion — in Fällen, die deutliche Lokalreaktion zeigten; Abklingen aufs Minimum in 2—3 Tagen; Verlauf in günstigen Fällen typischer als in ungünstigen, weniger typisch in Fällen mit schlechter Subepidermalreaktion), *Landerer* und *Bettmann* (zit. nach *v. Hoesslin*) (Ansteigen der Eosinophilen im Sputum nach den ersten Injektionen von Zimtsäure, im weiteren Verlauf Abnahme, keine Beeinflussung durch erneute Injektionen). *Diese vorübergehende Eosinophilie während einer Reiztherapie darf demnach bei*

gleichzeitiger Hautreaktion als ein prognostisch günstiges Zeichen angesehen werden. Die Vermehrung der Eosinophilen fällt auf durch einfaches Vergleichen der Präparate miteinander.

Die Eosinophilen habe ich, wie *v. Hoesslin* und *Liebmann* angeben, oft im sagoartigen Schleim, aber auch in eitrigen Partien angetroffen. Recht oft fand ich Eosinophile an einer Stelle im Präparat gehäuft, was auch *v. Hoeßlin* und *Liebmann* erwähnen. Gelegentlich sah ich in diesen *Haufen von Eosinophilen* auch eine Häufung von monocytoiden Zellen sowie den Schleim mit Hämalaun stark dunkelblau gefärbt, zu feinsten Netzen geordnet.

Eine kurzdauernde allgemeine Eosinophilie des Sputums mit einer solchen lokalen Eosinophilie in dünnflüssigem, eitrigem Sputum beobachtete ich bei einer Patientin, die an nichttuberkulösen Bronchiektasien, Ulcus pepticum jejuni und Colitis muco-membranacea litt, zur Zeit der Verstärkung der spastischen Beschwerden.

Ich erwähne dieses Vorkommen, weil *Liebmann* das Auftreten der Eosinophilen im Sputum beim Asthma auf eine *Vagusreizung* zurückführen will. Vielleicht paßt hierher auch meine Beobachtung, daß häufig sowohl bei günstigem als bei ungünstigem Verlauf der Tuberkulose die Eosinophilen während der Kur abnahmen.

Polynucleäre basophile Leukocyten. Basophile habe ich höchst selten angetroffen. Ebenso wie *Liebmann, v. Hoeßlin* und *Schiele* kann ich ihnen *keine prognostische Bedeutung* beimessen.

Lymphocyten. Es sei vor allem auf die Möglichkeit der *Verwechslung* von Lymphocyten mit pyknotischen Neutrophilen und Makrophagen (*Sahli, v. Hoeßlin, Liebmann, Propper*) hingewiesen. Pyknotische Neutrophile sind an ihrem stark acidophilen Plasma, pyknotische Makrophagen und monocytoide Zellen an ihrer Größe von den kleineren, leicht basophil im Plasma sich färbenden Lymphocyten zu unterscheiden.

Die angebliche Lymphocytose des Sputums bei beginnender Lungentuberkulose nach *Wolff-Eisner*, welche auch *v. Hoeßlin* noch erwähnt, ist schon von *Eisen* und *Hatzfeldt* widerlegt worden. Auf Grund der Abbildungen, die *Wolff-Eisner* nach luftgetrockneten Methylenblaupräparaten gibt, können die etwas großen, als Lymphocyten angesprochenen Zellen sehr wohl als monocytoide Zellen aufgefaßt werden. Die monocytoiden Zellen sind aber, wenn sie vermehrt sind, ein Zeichen frisch entzündlicher Prozesse, wie später gezeigt wird. *Sselesnew* rechnete bei Lungentuberkulose im 1. Stadium einen mittleren Lymphocytengehalt von 16,5% aus Schwankungswerten von 1—89% aus, im 2. Stadium 9,2%, im 3. Stadium 2,3% aus 0—23%. Diese breiten Schwankungsgrenzen mögen illustrieren, daß das Auszählen der Präparate (wie im Blutbild) praktisch unbrauchbar ist. Die angegebenen Durchschnittswerte bedürfen auch, was das „1. und 2. Stadium" betrifft, der Bestätigung. *Liebmann* und *Propper* fanden in Frühfällen nur selten (1—2%) Lymphocyten. Frühfälle mit Auswurf konnte ich keine beobachten. Im übrigen fand ich Lymphocyten meist nur spärlich, selten mehr, oft gar keine. Ebenso wie bei den Eosinophilen fand ich meist eine Abnahme der Lymphocyten im Laufe der Kur bei günstig und ungünstig ver-

laufenden Fällen, im Gegensatz zu *Fanelli*, welcher eine Lymphocytose als prognostisch günstig ansieht.

Plasmazellen. Plasmazellen habe ich nur sehr vereinzelt angetroffen.

Erythrocyten. Sehr häufig findet man vereinzelte Rote im tuberkulösen Sputum. Sie sind, wie schon *Biermer* beschreibt, nie in Geldrollen, sondern immer nebeneinander, flächenhaft angeordnet. Wenn sie in größerer Menge auftreten, dienen die begleitenden Zellen zur Bestimmung des Ortes ihrer Herkunft. Im Rachensputum liegen sie häufig in Streifen. Eine Vermehrung vor Hämptoe (*Schiele*) konnte ich in den wenigen Fällen von Hämoptöe, die sich ereigneten, nicht nachweisen. Zwischen einzelnen Hämoptysen fand ich Erythrocyten in Mengen, die auch sonst vorkommen. Den Befund von Erythrocyten in makroskopisch nicht blutigem Auswurf (crachats histologiquement hémorrhagiques) als Zeichen einer Alveolitis zu deuten, wie *Bezançon* und *de Jong* es tun, dürfte schwierig sein, weil der Herkunftsort einzelner Erythrocyten nie sicher zu beurteilen ist (*v. Hoeßlin*).

B. Elemente des Respirationstraktus.

Plattenepithelien der Mundhöhle. Die Plattenepithelien der Mundhöhle sind leicht zu erkennen an ihrer Größe und polygonalen Gestalt. Der relativ kleine, ovale Kern zeigt feine Struktur. Das Plasma ist leicht acidophil. Gelegentlich sind Bakterien aufgelagert. Plattenepithelien können so stark pyknotisch werden, daß sie von pyknotischen Makrophagen nur durch die gleichzeitige Anwesenheit weniger stark degenerierter Zellen zu unterscheiden sind.

Die Plattenepithelien sind unter den Leitepithelien (*Sahli*) das sicherste. Sie zeigen Rachen- oder Larynxsputum an. Einzelne Plattenepithelien findet man oft Sputum, das sicher aus den Lungen kommt, beigemengt. Die Angabe von *Engelsmann*, daß die Kombination von Plattenepithelien als vorwiegende Epithelart mit reichlich Tuberkelbacillen auf Larynxtuberkulose hinweist, konnte ich in einem Fall, wo ich sie antraf, bestätigen.

Stimmbandepithelien. Ihr Hauptcharakteristikum gegenüber den gewöhnlichen Plattenepithelien ist nach *Liebmann*, daß sie im Verband auftreten, kleiner sind und einen dichter struktuierten Kern haben. Sie sind ein seltener Befund, oft fraglich, wenn die Zellen Pyknose zeigen. Sichere Stimmbandepithelien fand ich in 3 Fällen von Larynxtuberkulose, bei einer fraglichen Larynxtuberkulose, bei einer Laryngitis acuta und bei einer Patientin ohne pathologischen Larynxbefund.

Zylinderepithelien und tieferliegende Epithelien der Bronchialschleimhaut. So leicht die Zylinderepithelien an ihrer Gestalt, dem ovalen langgestreckten Kern, selbst bei starker Pyknose zu erkennen sind, so unsicher kann die Diagnose der tieferliegenden Bronchialepithelien sein. Ihre polyedrische bis runde Gestalt mit dem zentral gelegenen Kern, der nach *Liebmann* durch sein stärkeres und gröberes Chromatingerüst auffallen soll, machen schon in den Anfangsstadien von Pyknose eine Unterscheidung von monocytoiden Zellen oder kleinen Makrophagen, ja kleinen Plattenepithelien unsicher oder unmöglich.

Zylinderepithelien und tieferliegende Epithelien der Bronchialschleimhaut sind selten im tuberkulösen Sputum und bei allen Formen von Tuberkulose zu finden, am häufigsten bei leichten Fällen mit trockenem Husten, was schon *Liebmann* angibt. Gelegentlich trifft man sie nur an einer Stelle lokal gehäuft. Sie sind ein Nebenbefund und zeigen nur eine Reizung der Luftwege an.

Makrophagen und monocytoide Zellen („*Alveolarepithelien*"). In dieser Zellgruppe unterscheidet *Liebmann*[17] Makrophagen und monocytoide Zellen nach ihrer Morphologie und Herkunft. Beide Zellarten werden auch von den anderen Autoren beschrieben, aber häufig anders klassifiziert. Sie werden *als Alveolarepithelien, als Abkömmlinge des reticulo-endothelialen Systems oder des Blutes betrachtet.* Vergleiche mit Lungenpräparaten, Tierexperimente, klinische Untersuchungen haben bis jetzt noch nicht zu eindeutigen Resultaten geführt. Meist werden die Zellen, besonders die pigmentführenden, als Alveolarepithelien angesehen, aber die Möglichkeit, daß es auch Histiocyten des Bindegewebes oder des Blutes sein könnten, wird weitgehend zugegeben (*Aschoff, v. Hoeßlin*). Die mangelhafte Technik der Sputumuntersuchung hat auch dazu beigetragen, die Unklarheit in den Resultaten zu vermehren.

Die Zellen, die *Liebmann* nach dem Vorschlage von *Bezançon* und *de Jong* als *Makrophagen* bezeichnet, werden meistens als Alveolarepithelien angesehen. Sie sind groß, 20—50 μ im Durchmesser, enthalten Zelleinschlüsse und haben einen oder mehrere exzentrisch gelegene Kerne mit grobem, spärlichem Chromatingerüst und Nucleolus. Das Plasma ist leicht basophil, meist wabig, enthält ungleich viel Pigment.

Die *monocytoiden Zellen* sind kleiner, 10—20 μ im Durchmesser. Ihr Kern liegt zentral oder wenig exzentrisch, ist rund oder oval, ohne Nucleolus, mit feinem Kerngerüst; das Plasma kann auch wabig sein, enthält meist kein Pigment. Sie werden meist als junge Alveolarepithelien (z. B. *Bezançon* und *de Jong*) oder als Histiocyten betrachtet.

Der Auswurf eines Patienten mit schwerer exsudativer, lobulär-pneumonischer Tuberkulose enthielt neben reichlich Neutrophilen fast nur monocytoide Zellen, die genau aussahen wie Exsudatzellen in mit Hämalaun-Eosin gefärbten Schnittpräparaten von tuberkulöser Pneumonie.

Liebmann unterscheidet die Makrophagen und monocytoiden Zellen morphologisch streng voneinander. Ich konnte sie aber oft nicht unterscheiden. In einem Drittel der Fälle fand ich Exemplare — auch gut erhaltene —, die wie *Übergänge zwischen den beiden Zellarten* erschienen und nicht sicher zu rubrizieren waren. Wenn zudem die Zellen in Degeneration sich befinden, so kann die Unterscheidung unmöglich werden (*v. Hoeßlin*).

Bei Tuberkulose enthalten beide Zellarten meist nur spärlich *Pigment* und *Ruß*. Im Gegensatz dazu sah ich in den 2 Fällen mit Bronchiektasie die Makrophagen allgemein viel stärker mit Pigment beladen, ebenso bei chronischer Bronchitis.

Bei Bronchitis acuta fand ich die Kerne pyknotisch, teilweise auch bei Bronchiektasie. In *deutlicher Pyknose* waren sie ebenfalls in der Hälfte der Fälle, bei denen *aktive Prozesse* anzunehmen waren. In der anderen Hälfte aktiver Prozesse, wo die Makrophagen und monocytoiden Zellen gut erhalten waren,

handelte es sich meist um Endstadien chronischer Tuberkulose oder um wenig aktive Fälle. Bei den *stationären Fällen* waren beide Zellarten fast immer *gut erhalten*.

Ich habe die Makrophagen und monocytoiden Zellen *in ganz ungleichen Mengen* angetroffen, selten stark vermehrt. Es wird oft angegeben, daß die Alveolarepithelien vorzugsweise in den schleimigen Partien des Sputums zu finden seien. Ich fand sie aber auch in ziemlicher Menge in geballt eitrigem und münzenförmigem Sputum. In den Fällen, wo durch klinische Untersuchung aktive, d. h. *frisch entzündliche Prozesse* anzunehmen waren, beobachtete ich meistens eine *Vermehrung der monocytoiden Zellen gegenüber den Makrophagen*. Beim Vergleich der Sputa verschiedener Patienten waren aber die Mengen ungleich, z. B. „mäßig monocytoide Zellen und wenig Makrophagen" beim einen, „spärlich monocytoide Zellen und sehr spärlich oder gar keine Makrophagen" beim anderen. *Propper* erwähnt schon, daß in Fällen von käsiger Pneumonie und ungünstig verlaufender chronischer Tuberkulose mehr monocytoide Zellen als Makrophagen zu beobachten sind. *In Fällen, die stationär wurden*, waren im großen und ganzen *beide Zellarten gleich stark vertreten* und nahmen im Verlauf der Kur an Menge gegenüber den Neutrophilen meistens ab. Manchmal verhielten sich in Fällen von chronischer Lungentuberkulose beide Zellarten gleichsinnig (Zu- und Abnahme beider Zellarten miteinander).

In dem schon oben erwähnten Falle, bei dem während einer Sanocrysinkur das Sputum mehrmals wöchentlich untersucht wurde, fand ich zweimal hintereinander 14 Tage vor dem Auftreten von großen Netzen elastischer Fasern eine deutliche Vermehrung der monocytoiden Zellen gleichzeitig mit den Eosinophilen (noch vor der Behandlung mit Sanocrysin). Einen Monat nach Beginn der Sanocrysinkur trat die obenerwähnte vorübergehende starke Eosinophilie auf. Parallel damit ging eine Vermehrung der monocytoiden Zellen. Nach der Eosinophilie blieben die Eosinophilen gegenüber früher deutlich vermehrt, die monocytoiden Zellen gingen aber stark zurück. Die Makrophagen, welche anfangs nur spärlich vertreten waren, nahmen gegenüber den monocytoiden Zellen zu, bis auf gleiche Menge, verschwanden dann aber ganz. Nach Abschluß der Sanocrysinkur traten eine Vermehrung des Sputums, Fieber und vermehrte Rasselgeräusche in früher nicht befallenen Lungenpartien auf, welche nicht als neuer Schub der Krankheit, sondern als Erkältungsbronchitis aufgefaßt wurden, da die Symptome bald wieder zurückgingen — im Herbst. Während dieser Bronchitis trat wieder eine deutliche Vermehrung der monocytoiden Zellen auf.

Diese Beobachtungen bestätigen wohl die Angaben von *Liebmann* und *Bezançon* und *de Jong*, welche die *Vermehrung der monocytoiden Zellen als Zeichen von Alveolitis* deuten. Daß die Vermehrung der monocytoiden Zellen gegenüber den Makrophagen *während* der Bildung von Erweichungsherden und *vor* dem reichlichen Auftreten der elastischen Fasern einsetzt, was auch *Bezançon* und *de Jong* erwähnen, kann bei Tuberkulose demnach eine beginnende Erweichung anzeigen oder darauf aufmerksam machen, daß beim Vorhandensein von elastischen Fasern der entzündliche Prozeß noch andauert. Nur ist zu berücksichtigen, daß *auch bei banaler Bronchitis* (*Biermer, Bizzozero, Liebmann*) — ich beobachtete 2 Fälle und fand auch verhältnismäßig viel monocytoide Zellen — sowie bei Stauungsprozessen und bei exsudativer Pleuritis (*Bezançon* und *de Jong*) eine Vermehrung der monocytoiden Zellen als Zeichen der Mitbeteiligung der Alveolen stattfindet.

Alle diese Beobachtungen, welchen auch ein gleichsinniges Verhalten der morphologischen Veränderungen in beiden Zellarten beizufügen ist, machen es

mir wahrscheinlich, daß es sich *oft* um die *gleiche Zellart bei beiden Formen handelt.* Die monocytoiden Zellen würden danach die jungen Exemplare darstellen, die, während der Prozeß akut ist, ins Sputum gelangen. Später — bei geringerer Saftströmung? — kommen ältere, durch fettige Degeneration und Kernvermehrung vergrößerte Zellen ins Sputum als Zeichen der Reizung im Gebiet des abheilenden Prozesses. So wäre auch das reichliche Vorkommen von Makrophagen bei Spitzeninduration und in Fällen mit Stillstand des Prozesses ohne Kavernenbildung (*Bizzozero, Guttmann* und *Schmidt, Beljajewa, Madlener, v. Hoeßlin, Engelsmann*) zu erklären. Nach *Engelsmann* bedeutet reichliches Vorkommen von Makrophagen — von ihm als Alveolarepithelien betrachtet — mit Neutrophilen Entzündung (Reizkatarrh), Vermehrung der Makrophagen mit Schleimigwerden des Sputums Narbenbildung (Narbenkatarrh). Ob es sich bei diesen Zellen um Alveolarepithelien oder Histiocyten handelt, sei dahingestellt.

Sehr häufig trifft man die monocytoiden Zellen nicht einzeln verteilt, sondern *lokal gehäuft* an. Gelegentlich liegen auch die Makrophagen in Häufchen. *Liebmann* erachtet diesen Befund als pathognostisch für Tuberkulose, ja sogar als diagnostisch brauchbar vor geleistetem Bacillennachweis.

In 4 Fällen von Tuberkulose, aber auch in 2 Fällen von Bronchiektasie ohne Tuberkulose (beide schon seit Jahren oft auf Tuberkulose untersucht, auch in Kliniken) fand sich lokale Häufung von monocytoiden Zellen, kombiniert mit Häufung der Eosinophilen in ganz feinnetzigem, dunkelviolett gefärbtem Schleim. Zweimal bei Tuberkulose beobachtete ich auch Haufen von Makrophagen mit Eosinophilen in dunkelviolett gefärbtem Schleim.

Demnach erscheint das lokalgehäufte Auftreten der monocytoiden Zellen nicht typisch für Tuberkulose.

Riesenzellen. Langhanssche Riesenzellen im Auswurf sind nach *Liebmann* ein seltener Befund und sollen eine schlechte Prognose bedeuten.

Ich habe eine einzige gesehen, welche durch die typische randständige Lagerung der über 35 Kerne charakterisiert war. Der Auswurf stammte von einer Patientin mit fortschreitender chronischer Lungentuberkulose und enthielt immer reichlich Tuberkelbacillen, damals gerade keine elastischen Fasern. Zufällig war das Präparat auch nach *Ziehl* gefärbt. Es waren reichlich Tuberkelbacillen außerhalb und innerhalb der Neutrophilen zu sehen. Die mächtige Riesenzelle enthielt nur 4 Tuberkelbacillen, weniger als Neutrophile daneben.

In zwei anderen Fällen fand ich *Riesenzellen*, die nur durch ihre *außerordentliche Größe und die Kernzahl* (12 und 14 Kerne) von den *gewöhnlichen Makrophagen* verschieden waren. Die Struktur der Kerne, der Bau des Plasmas, der spärliche Gehalt an Pigment waren gleich, wie bei den — zum Teil auch sehr großen — Makrophagen desselben Präparates. In einem Falle stammte der Auswurf auch von einer Patientin mit progredienter chronischer Lungentuberkulose, im anderen Fall, wo zwei solche Zellen nahe beieinander lagen, von einer Patientin mit produktiver Tuberkulose, die nur während einer Pleuritis sicca spärlich Auswurf (ohne Tuberkelbacillen) hatte.

Endlich fand ich bei einem Patienten mit einer alten kavernös-cirrhotischen Tuberkulose und frischem, exsudativem Schub einen außerordentlich *großen Makrophagen mit zwei großen Kernen* und dichtem Plasma. Die Kerne enthielten je ein und zwei Kernkörperchen.

Liebmann erwähnt schon diese 3 Arten von Riesenzellen.

Schleim.

Über das histologisch-färberische Verhalten des Schleimes im Sputum haben vor allem *Bezançon* und *de Jong* berichtet. Nach ihnen findet man im Sputum die *schleimige*

Grundsubstanz bei akuten infektiösen Prozessen und Exacerbationen chronischer Prozesse (Pneumonie, zum Teil Asthma, Stauung, Emphysematiker, chronische Pharyngitis) in den zähen Sputis *strukturlos*. Nach Chromfixation färbt sie sich mit *Unnas* Methylenblau in dicker Schicht rot, in dünner rosa, etwas krümelig, bei chronischer Pharyngitis mehr in dichten roten Flecken und Schollen. Bei chronischer Bronchitis, bei Bronchopneumonie und Bronchitis in Lösung findet man den Schleim — mit *Unnas* Methylenblau rotviolett gefärbt — in *Streifen*, *Strähnen* oder *Netzen* mit Maschen, in denen Neutrophile eingeschlossen sind. Um Fibrin handelt es sich nach dem färberischen Verhalten nicht, auch nicht um Folgen der Chromfixation, da mit anderen Fixationsmitteln dieselben Bilder entstehen. Daneben bestehen auch kleine Netze, welche sich ebenso färben und die Reste von degenerierten Zellen darstellen sollen (dégénérescences réticulées cellulaires).

In meinen im Methylalkohol fixierten und mit Hämalaun-Eosin gefärbten Präparaten sah ich ähnliche Bilder. Die strukturlose, meist krümelige Grundsubstanz färbt sich mit Eosin rot, die Streifen und Netze blau-violett bis dunkelblau, leicht metachromatisch. Wenn der Schleim nur aus feinen Streifen bestand, enthielt das Sputum reichlich Neutrophile, wie *Bezançon* und *de Jong* es beschreiben. Es können aber auch andere Zellen (Eosinophile, monocytoide Zellen und Alveolarepithelien) in den Laschen der Schleimnetze enthalten sein.

Nur die netzartige Degeneration von Zellen, von der *Bezançon* und *de Jong* auch Übergangsbilder bringen, konnte ich nie sehen. Wenn ich viel Detritus im Nativpräparat gefunden habe, so fanden sich im Hämalaun-Eosinpräparat im Schleim die rotgefärbten krümelig-scholligen Partikel meistens stark vermehrt. Ob das so gefärbte Material als Zellreste angesprochen werden darf, erscheint mir fraglich. Auch da, wo die Neutrophilen stark degeneriert waren, zeigte sich oft nur rotkrümeliger Schleim.

Die rot sich färbenden Bestandteile können sich zu gröberen, stark roten Schollen verdichten; auch violette Farbtöne finden sich. Die blauen Schleimfäden sind meistens fein und lang, können an einigen Stellen und in einzelnen Präparaten kurz und grob oder sehr feinnetzig werden. Es sei auch an das Auftreten von sehr feinen, stark dunkelblau gefärbten Netzen an Stellen, wo lokal Eosinophile und monocytoide Zellen, allein oder miteinander kombiniert, sich häuften, erinnert. Gelegentlich kommen solche Netze auch ohne lokale Häufung einer bestimmten Zellart vor.

Das tuberkulöse Sputum ist zum Nachprüfen der Angaben von *Bezançon* und *de Jong* nicht geeignet, da zuviel ungleiche Prozesse in den Lungen sich abspielen, welche Schleimproduktion verursachen. *Liebmann* bestätigt die Angaben von *Bezançon* und *de Jong*. Ich selbst fand in vielen Fällen das gleiche Verhalten des Schleims (z. B. Abnahme der rotkrümeligen Grundsubstanz zu Gunsten der blauen feinen Streifen bei Abflauen eines akuten Prozesses; rote Schollen bei Rachensputum), aber doch nicht so regelmäßig, daß ich ohne weiteres beipflichten könnte.

Vergleichende Versuche mit den Sputumbefunden und klinischen Merkmalen.

Die cytologischen und übrigen Befunde am tuberkulösen Sputum müssen in *Beziehung zu klinischen Merkmalen* gebracht werden können, wenn sie praktisch klinischen Wert beanspruchen wollen.

Ich ging folgendermaßen vor: Vom Sputum eines jeden Patienten wurde eine Tabelle angelegt, in welche die Beobachtungen jeder wöchentlichen Untersuchung eingetragen wurden. Die klinischen Beobachtungen wurden der Krankengeschichte entnommen. Soweit

dies bei der so vielseitigen Krankheit Lungentuberkulose möglich ist, wurden die 60 Fälle verwendet zum Gruppieren und Vergleichen der Befunde nach folgenden *Gesichtspunkten:*

A. Merkmale von den Lungen.
   1. Anatomische Form der Tuberkulose.
   2. Vorhandensein einer Kaverne.
   3. Vorübergehende katarrhalische Erscheinungen und akute Bronchitis.
   4. Hämoptoe.
   5. Einfluß von therapeutischen Eingriffen (Pneumothorax, Sanocrysin).

B. Merkmale vom Gesamtorganismus.
   6. Art des Verlaufes der Kur.
   7. Verhalten des Fiebers.

C. Merkmale vom Sputum.
   8. Menge des Sputums.
   9. Vorhandensein von Tuberkelbacillen.
   10. Mischinfektion.
   11. Makroskopisches Aussehen des Sputums.

Es sei *ausdrücklich betont*, daß die hier angegebenen Sputumbefunde, vor allem die cytologischen, *Durchschnittswerte* aus der Zusammenstellung der Tabellen der Einzelfälle darstellen. Deshalb wurden nur diejenigen Resultate angegeben, die bei den meisten Fällen, insbesondere den lange Zeit beobachteten, übereinstimmten. Die Resultate haben demnach fast nur theoretischen Wert. Aus dem Einzelpräparat Schlüsse auf klinische Merkmale eines Falles zu ziehen, ist selten möglich. Hier hat es sich gezeigt, daß aus der einfachen Zusammenstellung der quantitativen Zellverhältnisse im Sputum wenig Schlüsse auf allgemeine Merkmale der Lungentuberkulose gezogen werden können.

A. Merkmale von den Lungen.

1. Anatomische Form der Lungentuberkulose.

14 Fällen mit vorzugsweise produktiver Form (10 davon über 3 Monate beobachtet) konnten 14 Fälle mit vorwiegend exsudativer Form (nur 4 über 3 Monate beobachtet) und zwei zur Cirrhose neigende Fälle gegenübergestellt werden.

Die vorwiegend *produktiven* Tuberkulosen hatten wenig Sputum, meist am Morgen, meist abnehmend während der Kur, makroskopisch sehr ungleich, aber nie flach münzenförmig. Im Verlauf der Kur nahmen die elastischen Fasern und die Tuberkelbacillen, sofern sie überhaupt vorhanden waren, meist an Menge ab, wobei an den Tuberkelbacillen häufig eine Zunahme der längeren Formen zu beobachten war und die elastischen Fasern oft auch in alveolären Netzen angeordnet waren — im Gegensatz zu den Befunden von *Ballin* (zit. nach *Sedlmeyr*).

Die vorwiegend *exsudativen Tuberkulosen* hatten meistens viel Sputum, d. h. in meßbaren Mengen, die einzelnen Fälle Zu- oder Abnahme der Menge, einige Fälle mit geringerer Menge typische vorübergehend starke Vermehrung. Makroskopisch war der Auswurf sozusagen immer flach münzenförmig oder geballt eitrig, innig mit Schleim gemischt, meist mißfarben, etwa weißgrün. Elastische Fasern meistens vorhanden, oft reichlich, meist in alveolärer Anordnung. Die Tuberkelbacillen reichlich, kurz bis mittellang, immer auch in Häufchen angeordnet.

Die 2 zur Cirrhose neigenden Tuberkulosen hatten wenig Sputum, makroskopisch ungleich große Eiterballen, elastische Fasern teilweise vorhanden,

Tuberkelbacillen + oder ++, mittellang, manchmal auch in Häufchen angeordnet.

Gegenüber diesen meist bekannten Unterschieden *fehlen markante cytologische Befunde*. Zum gleichen Resultat ist *Schiele* gekommen. *Bezançon* und *de Jong* betonen auch, daß im Stadium der Kavernen — die ja bei den meisten Patienten mit chronischer Lungentuberkulose, welche die Sanatorien aufsuchen, zu finden sind — das Sputum ohne Interesse ist, weil das Zellbild des Sputums je nachdem vom bronchitischen, alveolitischen oder nekrotisierenden Prozeß das Bild beherrscht wird.

Als vorherrschende Zellart fand ich überall die *Neutrophilen*, oft bei produktiven und auch bei den cirrhotischen Fällen sehr reichlich, im Gegensatz zu *Engelsmann* und *Fanelli*, welche bei produktiven Formen relativ wenig Neutrophile als Unterschied gegenüber den exsudativen Formen angeben. Das reichliche Vorhandensein von Neutrophilen läßt sich schon aus dem Bestehen von Kavernen bei allen 3 Formen erklären. Im Gegensatz zu *Bezançon* und *de Jong* sah ich auch bei exsudativ reagierenden Tuberkulosen häufig relativ gut erhaltene Neutrophile.

Bei allen 3 Formen fand ich *Eosinophile*, jedoch auffallend häufig und stark schwankend bei den 2 zu Cirrhose neigenden Fällen. Auch *Fanelli* beobachtete eine Zunahme der Eosinophilen bei Cirrhose. Bei den produktiven und cirrhotischen Formen waren die Eosinophilen öfters lokal gehäuft angeordnet, selten bei den exsudativen Formen.

Für die *Makrophagen* und *monocytoiden Zellen* fand ich wie *Madlener* keine Unterschiede, sowohl was die Quantität der Zellen als auch was ihren Zustand, Pigmentgehalt usw. anbetrifft. Im Gegensatz dazu berichten *Engelsmann* und *Beljajewa* über reichliches Vorkommen von Alveolarepithelien bei produktiver Tuberkulose.

Der *Schleim* war bei den exsudativen Tuberkulosen mehr rotkrümelig als feinstreifig, bei den produktiven und cirrhotischen Formen ungleich.

In 7 Fällen, wo zu einer alten produktiven oder cirrhotischen Tuberkulose ein neuer, meist terminaler, *exsudativer Schub* hinzu kam, waren außer dem Eitrigwerden des Sputums und der Zunahme der Sputummenge, der elastischen Fasern und Tuberkelbacillen wenig Unterschiede gegenüber den andern Fällen zu finden. Deutlich zeigte sich hier nur, daß die *monocytoiden Zellen gegenüber den Makrophagen in der Mehrzahl* waren, offenbar als Zeichen des frischen Prozesses.

2. Vorhandensein einer Kaverne.

Das Sputum aus einer Kaverne kann am sichersten bestimmt werden durch direkte Entnahme bei der *Obduktion*. Schwierig einzuschätzen sind dann allerdings die Einflüsse der Agone (Stauungserscheinungen durch Herzinsuffizienz, langes Verweilen des Sputums in den Kavernen infolge ungenügender Expektoration) und die postmortalen Veränderungen, wenn die Obduktion nicht sofort stattfinden kann.

Bei der Obduktion eines Patienten mit schwerer kavernöser Lungentuberkulose und ausgedehnten exsudativen Herden entnahm ich 18 Stunden nach dem Tode Eiter aus einer Riesenkaverne, aus einer mittelgroßen halbgereinigten und aus einer kleinen ungereinigten Kaverne. Alle Zellen waren stark pyknotisch, die Kerne zum Teil in Auflösung begriffen. In allen Fällen waren weniger Neutrophile vertreten als eigentlich zu erwarten waren. Viel-

mehr fand ich relativ viel monocytoide Zellen, bei den nicht gereinigten Kavernen sogar mehr monocytoide Zellen als Neutrophile. Die Makrophagen verhielten sich gleich wie die monocytoiden Zellen, nur waren sie in bedeutend geringerer Menge anzutreffen. Außer Erythrocyten, welche trotz sorgfältiger Präparation aus angeschnittenen Gefäßen herrühren könnten, waren keine anderen Zellen vorhanden.

Unter meinen Fällen konnte ich 33 Tuberkulosen mit klinisch und röntgenologisch festgestellter Kaverne 7 Fälle ohne Kaverne gegenüberstellen. Dazu kamen 6 Fälle mit Bronchiektasien (2 Tuberkulosen ohne Kaverne, 2 Tuberkulosen mit Kavernen und 2 sicher nichttuberkulöse Fälle).

Die *Tuberkulosen mit Kavernen* hatten ungleiche Sputummengen, oft mit plötzlich starken Schwankungen, makroskopisch meist geballt, eitrig mehr als schleimig innig gemischt. In stationären Fällen mit wenig Katarrh war das Sputum auch vorwiegend schleimig mit kleinen Eiterpartikeln, gleich wie in den Fällen *ohne Kaverne*, die wenig Auswurf, meist morgens, hatten und Abnahme der Menge im Laufe der Kur zeigten. Die Tuberkulosen ohne Kavernen hatten keine elastischen Fasern und selten Tuberkelbacillen im Auswurf, die Fälle mit Kavernen hatten meistens wenig elastische Fasern, immer Tuberkelbacillen, selten viel übrige Bakterien im Auswurf.

Das Sputum der *Bronchiektasien* ist durch die Hauptentleerung am Morgen charakterisiert. Die Tagesmenge war ungleich. Makroskopisch war der Auswurf dünnflüssig oder ballig-eitrig, in den weniger ausgeprägten Fällen oder von der zweiten Hälfte der Kur an kleinballig bis flockig-eitrig mehr als schleimig. Elastische Fasern vorhanden bei den Tuberkulosen, bei den übrigen bis auf einen einzigen Befund fehlend. Tuberkelbacillen entsprechend der Diagnose. Übrige Bakterien an Menge stark wechselnd, auch im Einzelfalle. Die Präparate stammten aus sicherem Lungensputum und waren immer frisch untersucht.

Cytologisch fand ich *keine markanten Unterschiede* zwischen den einzelnen Gruppen. Pyknose der Neutrophilen fand ich bei den Fällen ohne Kaverne und umgekehrt gut erhaltene Neutrophile bei den Fällen mit Kaverne im Gegensatz zu *Liebmann* und *Bezançon* und *de Jong*. Es wurde allerdings jedes Sputum der Patienten mit Kaverne berücksichtigt, nicht nur dasjenige, von dem man annehmen konnte, daß es aus einer Kaverne stamme.

Bei den *Bronchiektasien* fand ich immer viel Neutrophile, zum Teil stark degeneriert, aber auch gut erhalten. Eosinophile fehlten oder waren sehr spärlich vorhanden, etwa auch lokal gehäuft. Die Makrophagen enthielten in der Mehrzahl der Fälle verhältnismäßig viel Pigment.

3. Vorübergehende katarrhalische Erscheinungen und akute Bronchitis.

Hier wurden einerseits 5 Fälle von Lungentuberkulose zusammengestellt, die vorübergehend — für wenige Tage — katarrhalische Erscheinungen bekamen (Fieber, Vermehrung der Rasselgeräusche) und die schon vorher Sputum hatten. Es handelte sich dabei um nach anatomischer Form, Ausdehnung und Kavernenbefund ungleiche Fälle von Lungentuberkulose. Andererseits verglich ich 4 Fälle, die nur vorübergehend während der akuten Erkrankung, vorher aber nie Sputum auswarfen. Drei der Patienten hatten klinisch eine Tuberkulose und während des Katarrhs pleuritische Erscheinungen; der vierte Patient hatte eine banale Bronchitis acuta ohne Tuberkulose.

Bei schon vorhandenem Sputum stellte sich eine deutliche Vermehrung der Menge ein. Makroskopisch war das Sputum mehr eitrig als schleimig, ballig,

streifig oder flockig, gelb oder weißgrün. Bei den schon vorher offenen Tuberkulosen trat keine besondere Vermehrung der Tuberkelbacillen und nur teilweise eine Vermehrung der elastischen Fasern auf. Die übrige Bakterienflora war am Anfang der Erkrankung meist einheitlich (grampositive Diplokokken), nachher wieder gemischt.

Cytologisch fand ich die *Neutrophilen* unbeeinflußt gegenüber dem schon vor dem akuten Katarrh ausgeworfenen Sputum. In den anderen Fällen waren sie ungleich gut erhalten. *Bezançon* und *de Jong* und *Liebmann* fanden sie gut erhalten während des Abklingens des Katarrhs.

Die *Eosinophilen* fehlten — z. B. auch bei der akuten Bronchitis ohne Tuberkulose — oder waren gut vertreten. Nach *Propper* sollen bei gewöhnlicher Bronchitis nie so viel Eosinophile vorhanden sein wie bei Tuberkulose. *v. Hoeßlin* gibt an, daß die Eosinophilen häufig zu Beginn der Bronchitis im sagokornartigen Schleim zu finden sind, später nicht mehr. Im Gegensatz dazu fand ich bei einigen Tuberkulosen, die schon vorher Sputum hatten, gleich nach dem Katarrh eine Steigerung der Eosinophilen.

Bei den *Lymphocyten* fand ich vorübergehend eine leichte Steigerung.

Erythrocyten fehlten oder waren nur sehr spärlich zu finden wie auch sonst. Von *Bezançon* und *de Jong* werden Erythrocyten, die nur mikroskopisch zahlreich sind, als Zeichen von Alveolitis aufgefaßt (crachat microscopiquement hémorrhagique).

Bei 2 Fällen, die auch eine Larynxtuberkulose hatten, wurden sehr spärlich *Stimmbandepithelien* gefunden.

Zylinderepithelien sind vereinzelt, meist gar nicht vorhanden, Epithelien aus tieferen Bronchialschichten meist fraglich.

Eine deutliche Vermehrung und bei den sonst sputumfreien Fällen relativ reichliches Vorkommen zeigten die *monocytoiden Zellen*. Regelmäßig trat auch wieder eine deutliche Abnahme ein. Die *Makrophagen* blieben an Menge unbeeinflußt, bei den eigentlichen Bronchitisfällen waren sie gegenüber den monocytoiden Zellen beim Abklingen der Affektion vermehrt, und Übergangsformen zwischen beiden Zellarten machten es wahrscheinlich, daß es sich bei beiden — zumindest teilweise — um dieselbe Zellart handelt.

Einmal fand ich in einem Fall mit Pleuritis sicca 2 *Riesenzellen* mit 15 Kernen, die, abgesehen von ihrer Größe und Kernzahl, vollkommen den Makrophagen glichen.

Der *Schleim* bestand aus vorwiegend krümeligem, eosingefärbtem Material, später mit Zunahme der blauen feinen Streifen.

4. *Hämoptoe.* Hämoptoen hatte ich wenig Gelegenheit zu beobachten, und zwar bei 5 Fällen, von denen einer innert 2 Monaten häufig kleine Blutungen erlitt. Nur bei diesem fand ich auch in der Zwischenzeit relativ viel Erythrocyten, wie es *Schiele* oft zur Zeit der Blutungen beobachtete. Außer der starken Vermehrung der Erythrocyten konnte ich cytologisch am Sputum keine Besonderheiten wahrnehmen. *Teichmüller* (zit. nach *v. Hoeßlin*) gibt an, daß die Eosinophilen nach Blutungen verschwinden. Auch *Propper* machte diese Beobachtung. Umgekehrt fanden *Stadelmann* und *Bettmann* (zit. nach *v. Hoeßlin*) bei Blutungen

gewaltige Mengen von Eosinophilen. Ich kann weder die eine noch die andere der beiden konträren Beobachtungen bestätigen.

5. *Einfluß der Therapie.* Eine Auswirkung der *Pneumothoraxbehandlung* im allgemeinen oder der einzelnen Nachfüllungen momentan auf das cytologische Bild des Sputums konnte ich nicht feststellen. *Schiele* gibt an, daß nach erfolgreicher Behandlung vorübergehend — tage- oder wochenlang — eine Vermehrung der Makrophagen auftritt mit Zurückgehen auf einen höheren Wert als vor der Kur.

Als *Sanocrysinwirkung* ist die vorübergehende starke Eosinophilie, kombiniert mit Hautreaktionen in Fällen mit gutem Erfolg bei gleichzeitiger Vermehrung der monocytoiden Zellen und Zurückgehen der Eosinophilen auf einen höheren Wert als vor der Kur, bereits oben erwähnt und besprochen worden. Nach der Periode der starken Eosinophilie trat bei den folgenden Injektionen, 1—2 Tage nach der Injektion, wieder eine — geringere — Vermehrung der Eosinophilen auf, manchmal mit erneuten Hautreaktionen. Bei den 3 Patienten, die ich während einer Sanocrysinkur beobachten konnte, trat meist eine Zunahme der *Neutrophilen* auf, welcher eine Abnahme und zuletzt ein Ausgleich zu gewöhnlichen Werten folgte. *Kime*[12] beobachtete eine starke Vermehrung der Polynucleären im Sputum und im Blut nach der Kur mit Goldpräparaten.

B. Merkmale vom Gesamtorganismus.

Die folgenden 2 Gruppierungen wurden versucht, obschon sie wenig Aufschluß zu geben versprachen. Die Lungenprozesse wirken auf den Gesamtorganismus. Wenn wir die Fälle nach dem Verhalten des Gesamtorganismus gruppieren, diesen aber nicht als solchen (z. B. im Blut) untersuchen, sondern im Sputum, d. h. am kranken Organe, so finden wir naturgemäß weniger charakteristische Befunde für den Gesamtorganismus als einen Durchschnittswert für alle Ereignisse in den Lungen bei gleichsinnigem Verhalten des Gesamtorganismus.

6. *Art des Verlaufes der Kur.* 8 Fälle mit *rasch ungünstigem Verlauf* hatten ungleiche Mengen geballt- oder flach-münzenförmiges eitriges, weiß-schmutzig-grünes, oft sanguinolentes Sputum, Tuberkelbacillen und elastische Fasern in ungleichen Mengen und Formen.

Bei 14 *stationären Fällen* nahm die Menge des an und für sich geringen Sputums während der Kur ab. Expektorationen meist nur morgens. Makroskopisch zeigte sich eine Veränderung dadurch, daß in dem anfangs noch geballten Sputum der Eitergehalt abnahm, während der Schleim relativ zunahm, mehr glasig oder wässerig wurde und den Eiter nur noch in Flocken oder diffus weiß durchscheinend enthielt. Die elastischen Fasern verschwanden meist. Die Tuberkelbacillen nahmen meistens an Zahl ab — selten zu — und wurden oft länger.

5 Fälle, bei denen ein anfangs *aktiver Prozeß einen günstigen Verlauf* nahm, verhielten sich wie die stationären Fälle, nur daß die Menge des Sputums und der Eitergehalt am Anfang der Kur größer waren.

Gerade umgekehrt verhielten sich 7 Fälle von chronischer Tuberkulose, bei denen während der Kur ein *aktiver Prozeß hinzukam.* Die Menge des Sputums und des Eiters nahmen zu. Das weißgrüne Sputum wurde mißfarben, oft sangui-

nolent. Die elastischen Fasern nahmen zu und waren alveolär angeordnet. Die Tuberkelbacillen waren schon vorher reichlich.

Diese *deutlichen Unterschiede verwischen sich bei der feineren cytologischen Untersuchung schon in den Durchschnittswerten*, geschweige denn, daß es möglich wäre, das einzelne Präparat zu verwerten. Es finden sich auch in der Literatur nur wenig Angaben, und diese beziehen sich meist auf den makroskopischen Anblick des Sputums. Es wird angegeben, daß das Sputum bei stationärer Tuberkulose ähnlich dem der chronischen Bronchitis sei und daß bei akuten Prozessen der Eitergehalt zunehme. Dem soll mikroskopisch eine Zunahme der Neutrophilen und eine Abnahme der Alveolarepithelien — d. h. der Makrophagen und monocytoiden Zellen — entsprechen (*Biermer*, *Bezançon* und *de Jong*, *Fanelli*, *Engelsmann* u. a.). Diese Unterschiede fand ich makroskopisch sehr wohl bestätigt, aber mikroskopisch nur in groben Durchschnittswerten. Im Einzelfall überdecken sich die möglichen Werte sehr.

Wie schon *Propper* fand auch ich bei ungünstig verlaufenden Fällen die monocytoiden Zellen vermehrt gegenüber den Makrophagen.

7. *Verhalten des Fiebers.* Die Einteilung nach dem Verhalten des Fiebers (14 Fälle mit hektischem Fieber, 15 afebrile Fälle, 8 Fälle mit Fieberschüben und 6 Fälle mit Entfieberung) hat zu *keinen Ergebnissen* geführt. Sie deckt sich übrigens teilweise mit der vorherigen Einteilung.

C. Merkmale vom Sputum.

8. *Menge des Sputums.* Die Menge des Sputums kann nur in groben Zügen zum cytologischen Bild in Beziehung gebracht werden. Je größer die Sputummenge ist, desto eitriger wird — bei der Tuberkulose — im allgemeinen das Sputum sein. Bei einer raschen Vermehrung der Sputummenge ist dann eine Vermehrung der monocytoiden Zellen besonders gegenüber den Makrophagen zu beobachten als Zeichen eines frisch entzündlichen Prozesses.

9. *Anwesenheit von Tuberkelbacillen.* 39 Fällen mit Tuberkelbacillen im Sputum stehen 13 Fälle mit zur Zeit der Untersuchung bacillenfreiem Sputum gegenüber.

Diese Einteilung kann, was die von *Tuberkelbacillen freien Sputa* anbetrifft, auf Zufall beruhen. Im übrigen gehören zu letzterer Gruppe meist die leichten Fälle. Sie haben dementsprechend wenig Sputum, fast nur morgens, wenig Eiter in kleinen Ballen oder Flocken enthaltend. Die Menge der Neutrophilen schwankt sehr. Eosinophile sind sehr spärlich vorhanden. Das Vorkommen der Eosinophilen geht eben nicht parallel der Schwere des Falles. Häufig findet man reichlich Plattenepithelien, d. h. Rachensputum, weil aus den Lungen nur wenig Sputum kommt. Interessant ist, daß fast durchweg — abgesehen von einigen Einzelpräparaten — sehr spärlich monocytoide Zellen vorkommen, ungefähr gleichviel wie Makrophagen.

Im Gegensatz dazu sind die *Sputa mit Tuberkelbacillen* im Durchschnitt reicher an monocytoiden Zellen, auch sind die monocytoiden Zellen gegenüber den Makrophagen in der Mehrzahl. Auch hier liegt es wieder nahe, die monocytoiden Zellen als ein Zeichen frisch entzündlicher Prozesse anzunehmen. Die

Angabe von *Engelsmann*[7], daß die Makrophagen — von ihm als Alveolarepithelien betrachtet — mit Zunahme der Tuberkelbacillen allgemein abnehmen, kann ich nicht bestätigen.

Ich konnte nur 2 Fälle beobachten, die noch einige Monate Auswurf hatten, nachdem die anfangs spärlichen Tuberkelbacillen aus dem Auswurf verschwunden waren. Es ist vielleicht Zufall, daß bei beiden die Eosinophilen aus dem Sputum verschwanden.

10. Mischinfektion.

Die Einteilung der Sputa nach der Anwesenheit von übrigen Bakterien außer den Tuberkelbacillen war in der Hälfte der mehr als 3 Monate beobachteten Fälle unmöglich, da die Befunde stark wechselten. Es sei daran erinnert, daß die Sputa immer frisch untersucht wurden. Folgendes Material konnte verwendet werden:

12 Fälle ohne, 11 Fälle mit wenig, 4 Fälle mit viel Bakterien neben den Tuberkelbacillen, dazu 3 Fälle mit viel Bakterien, die klinisch keine Lungentuberkulose hatten.

Innerhalb dieser Gruppen waren die makroskopischen und cytologischen Beobachtungen meistens so stark verschieden, daß es nicht mehr statthaft ist, Durchschnittswerte aufzustellen. Erwähnenswert ist nur, daß in den Expektoraten, welche außer Tuberkelbacillen keine anderen Bakterien enthielten, meistens sehr viel Neutrophile vorkamen. Schon *Eisen* und *Hatzfeldt* betonen, daß die Mischinfektion nicht die Ursache der Polynucleose des tuberkulösen Sputums sei.

11. Makroskopisches Aussehen. An den *bisherigen Gruppierungen* fällt auf, daß innerhalb der einzelnen Gruppen das *makroskopische Aussehen der Expektorate*, oft auch die Sputummenge, das Vorkommen von Tuberkelbacillen und elastischen Fasern *sich gleich und gleichsinnig verhalten*. Demgegenüber gewinnt man *bei einer solchen Betrachtungsweise wenig Resultate durch das Studium der Cytologie* und nur im allgemeinen gültige. Ich habe darum die Fälle auch nach dem makroskopischen Aussehen der *Sputa* gruppiert. Auf die Schwierigkeiten, den makroskopischen Anblick eines Sputums durch kurze Beschreibung aller seiner Eigenschaften oder durch Abbildung wiederzugeben, ist schon oben hingewiesen worden. Aber gerade bei Fällen, die wegen der Aussicht auf Heilung oder Besserung interessieren, ist der makroskopische Anblick des Sputums von diagnostischer und prognostischer Bedeutung, da er sehr ungleich und wechselvoll ist.

Ich reduzierte die makroskopische Einteilung auf 7 Gruppen, welche sich besonders auf den Gehalt und die Verteilung des Eiters im Sputum beziehen. Das Verhalten des Schleims geht mit der Veränderung des Eiters meistens parallel. Ein Sputum kann auch in zwei makroskopische Gruppen passen: um einen Ballen kann flockig-eitriges Sputum liegen; überall kann Rachensputum beigemengt sein; das blutige Sputum ist selten als solches zu notieren, meistens nur als Blutbeimengung zu einem anderen Sputum. Wenn man die einzelnen Expektorate nach ihrer makroskopischen Gruppierung mit einer, wenn nötig mit zwei Farben bezeichnet und die wöchentlichen Befunde nebeneinander einträgt, die Zahl der Wochen als Längenmaß gebrauchend, so erhält man ein leicht übersichtliches Band.

In dieser Anordnung werden die Fälle und ihre Veränderungen leicht vergleichbar. Wichtig ist weniger die Ähnlichkeit einzelner Expektorate untereinander als die *Ähnlichkeit von Richtung und Zeitdauer einer Veränderung im makroskopischen Aussehen*. Der Sputumanblick bei akuter Bronchitis wechselt innert 6—10 Tagen, während bei einer Tuberkulose die gleiche Änderung einen Zeit-

raum von vielleicht 1—3 Monaten benötigt. Es entstehen viele und kleinere Gruppen als bei den früheren Gruppierungen, verschieden nach dem Sinn und der Zeitdauer, in denen sich der makroskpoische Anblick ändert. Dementsprechend wurde das Material geringer. Jedoch war ich überrascht, wie oft diese differenzierte Einteilung der Fälle *Übereinstimmung der Änderung des makroskopischen Sputumbefundes mit dem Wechsel des klinischen Befundes* ergab. Die makroskopischen Änderungen sind viel eindeutiger als die cytologischen Verschiebungen. Dabei ist zu bedenken, wie viel einfacher die Erhebung des makroskopischen Befundes gegenüber der cytologischen Untersuchung ist, auch wenn sie sorgfältig unter Zuhilfenahme der Petrischale geschieht.

Der Teil der mehr als 3 Monate beobachteten Fälle, welcher klinisch Schwankungen zeigte (Schübe und Remissionen, langsame Progredienz oder Rekonvaleszenz mit Zwischenfällen), ließ sich natürlich nicht in einer Gruppe einordnen. Dafür paßten aber die einzelnen Perioden gut in die entsprechenden Gruppen der kürzer beobachteten Fälle. Dabei zeigte sich auch, daß *der makroskopische Aspekt viel besser die momentan anzunehmenden Vorgänge in den Lungen wiederspiegelt* als das cytologische Verhalten. Durch die viel feinere cytologische Untersuchung werden auch die Residuen früherer Vorgänge offenbar, welche das cytologische Bild nach allen Richtungen verwischen können (z. B. Erhaltenbleiben eines relativ hohen Gehaltes an Eosinophilen nach vorheriger Eosinophilie). Umgekehrt konnte ich cytologisch keine Vorboten kommender Veränderungen feststellen. Sie sind auch nicht zu erwarten. Die cytologischen Veränderungen setzen mit den makroskopischen Veränderungen ein (z. B. Vermehrung der monocytoiden Zellen gegenüber den Makrophagen bei entzündlichen Vorgängen mit gleichzeitiger Zunahme der Menge und des Eitergehaltes des Sputums).

Die Resultate aus der Zusammenstellung nach dem makroskopischen Aspekt in extenso wiederzugeben, erübrigt sich. Ich verweise auf die Bücher von *Biermer*, *v. Hoeßlin*, *Bezançon* und *de Jong*.

Es gilt allgemein, daß das tuberkulöse Sputum makroskopisch nicht besonders charakterisiert ist, vor allem nicht das einzelne Expektorat. Die Tatsache aber, daß *das Sputum einer heilenden Tuberkulose die gleichen Veränderungen durchmacht wie das Sputum einer akuten unspezifischen Affektion, nur in viel längerer Zeit, ist typisch für Tuberkulose.* Abnahme des Eitergehaltes, Kleinerwerden der Eiterballen gar bis zu feinsten Eiterflocken, die dem Rachensputum beigemengt sind, dürfen als Zeichen der Besserung gelten. Diese Veränderungen geschehen langsam, während die entgegengesetzten Änderungen bei Verschlimmerung, bei entzündlichen Schüben teilweise ebenso rasch auftreten wie bei unspezifischen Krankheiten. Auch kann das Sputum ausbleiben, nachdem nur kurze Zeit oder noch gar nicht Anzeichen einer Besserung aufgetreten sind (oft kurz nach dem Beginn der Kur Verschwinden des schon vorher geringen Sputums, gelegentlich Wiederauftreten bei Zwischenfällen).

Zusammenfassung.

Die fortlaufende wöchentliche Untersuchung des Sputums bei Lungentuberkulose während der Heilstättenbehandlung — Untersuchung makroskopisch, nativ,

im Ziehl- und im feuchtfixierten, mit Hämalaun-Eosin gefärbten Präparat — hat folgende Resultate ergeben:

1. Die Technik der Feuchtfixation zur cytologischen Beurteilung des Sputums ist gut.

2. Es liegt in der Natur des Materials, daß das genaue Auszählen der Mengenverhältnisse der Zellen wie beim Blutbild eine unnütze Arbeit ist, die sowieso zu nur theoretisch brauchbaren Resultaten führt. Ungefähres Schätzen der Menge der einzelnen Zellarten zur Beurteilung ihres Verhältnisses und ihrer Verschiebungen wird den Vorgängen besser gerecht.

3. Wichtigere Anhaltspunkte gewinnt man, indem man die einzelne Zellart verfolgt, ob sie zu- oder abnimmt, wie sie gelagert ist und wie sie sich qualitativ verändert.

4. Die cytologische Untersuchung des tuberkulösen Sputums deckt zu feine Verhältnisse auf, als daß sie allein zu diagnostischen oder prognostischen Schlüssen verwendet werden könnte. Sie kann aber in Kombination mit der übrigen Untersuchung des Sputums — makroskopisch, nativ und bakteriologisch — und der klinischen Beobachtung in Einzelfällen ein wertvolles Ergänzungsmittel sein.

5. Zur Beurteilung des Sputums — abgesehen von bakteriologischen Fragen — genügt praktisch die makroskopische Untersuchung, welche durch das Betrachten einzelner Expektorate in der Petrischale noch verfeinert werden kann.

6. Makroskopisch und cytologisch lassen sich am Einzelpräparat keine für Tuberkulose typischen Merkmale feststellen. Typisch für Tuberkulose ist aber, daß bei den gleichen Änderungen des Sputums der zeitliche Ablauf langsamer ist als bei den übrigen Lungenkrankheiten.

7. Das oft gleichsinnige Verhalten der Menge und des Zustandes der monocytoiden Zellen und der Makrophagen und ihre oft zu beobachtende Ähnlichkeit machen es wahrscheinlich, daß es sich — zum mindesten teilweise — bei beiden um eine Zellart gleicher Herkunft handelt.

8. Als Zeichen frisch entzündlicher Prozesse darf das Überwiegen der monocytoiden Zellen über die Makrophagen gelten, welches sich beim Abflauen der Entzündung wieder ausgleicht.

9. Eine Eosinophilie des Sputums im Anfang einer Reiztherapie darf als prognostisch günstig betrachtet werden, wenn gleichzeitig deutliche Hautreaktionen auftreten. Sonst sind Eosinophile — auch in größeren Mengen — ein banaler Befund bei Tuberkulose, unabhängig von asthmatischen Erscheinungen.

10. Lymphocyten sind im tuberkulösen Sputum spärlich vorhanden.

11. Aus dem färberischen Verhalten des Schleimes sind keine allgemein gültigen Resultate abzuleiten.

Herrn Prof. Dr. med. *Rudolf Staehelin*, Vorsteher der Medizinischen Klinik in Basel, spreche ich für die Anregung zu dieser Arbeit meinen besten Dank aus. Ebenso bin ich Herrn Dr. med. *Anton Christ* in Langenbruck für manche Ratschläge und viel freundliches Entgegenkommen, welches diese Arbeit ermöglichte, zu großem Dank verpflichtet.

Literaturverzeichnis.

[1] *Aschoff*, Das reticulo-endotheliale System. Erg. inn. Med. **26** (1924.) — [2] *Beljajewa*, Zur Morphologie der Zellelemente des Sputums in der Lungentuberkulose. Vopr. Tbk. (russ.) **3**, 4 (1925) (Ref. Zbl. Tbk.forschg **25**, 556 [1926].) — [3] *Bezançon* und *de Jong*, Traité de l'examen des crachats. Paris **1913**. — [4] *Biermer*, Die Lehre vom Auswurf. Würzburg **1855**. — [5] *Bizzozero*, Handbuch der klinischen Mikroskopie. Erlangen **1887**. — [6] *Eisen* und *Hatzfeld*, Ist die cytodiagnostische Untersuchung des Sputums als Mittel zur Frühdiagnose der Lungentuberkulose verwendbar? Beitr. Klin. Tbk. **11**, 339 (1908). — [7] *Engelsmann*, Untersuchungen über das Myelin und die im Auswurf vorkommenden Zellen, insbesondere die Alveolarepithelien. Z. klin. Med. **100**, 315 (1924). — [8] *Engelsmann*, Die Bedeutung der cytologischen Untersuchung des Sputums für die Diagnose und Prognose der Lungenkrankheiten, insbesondere der Tuberkulose. Z. Tbk. **44**, 373 (1926). — [9] *Fanelli*, Die Cytologie des Sputums in den verschiedenen Stadien der Lungentuberkulose. Fol. med. (Napoli) **10**, 41 (1924) (Ref. Zbl. Tbk.forschg. **23**, 51 [1924/25].) — [10] *Guttmann* und *Schmidt*, Über Vorkommen und Bedeutung der Lungenalveolarepithelien in den Sputis. Z. klin. Med. **3**, 124 (1881). — [11] *v. Hoesslin*, Das Sputum. 2. Aufl. Berlin **1926**. — [12] *Kime, J. W.*, Phagocytic and other effects produces in the administration of gold in tuberculosis. Med. J. a. Rec. **125**, Nr 6 (Ref. Zbl. Tbk.forschg **48**, 490 [1927].) — [13] *Liebmann*, Zur Methodik der mikroskopischen Untersuchung des Auswurfs. Berl. klin. Wschr. **1918**, 975. — [14] *Liebmann*, Untersuchungen über die Morphologie des Auswurfs bei Lungentuberkulose. Z. Tbk. **32**, 341 (1920). — [15] *Liebmann*, Mikroskopische Untersuchungen des Auswurfs und deren Bedeutung in funktionell-biologischer Hinsicht. Verh. Schweiz. Naturf.Ges., Bern **1922**, 280. — [16] *Liebmann*, Über das Verhalten des Auswurfs bei der nekrotisierenden Influenzapneumonie. Schweiz. med. Wschr. **1922**, 727. — [17] *Liebmann*, Über die mikroskopische Untersuchung des Auswurfs. Schweiz. med. Wschr. **1926**, 145. — [18] *Madlener*, Über den Auswurf bei den verschiedenen Formen der chronischen Lungentuberkulose. Z. Tbk. **41**, 257 (1924). — [19] *Meyer* und *Lenhartz*, Mikroskopie und Chemie am Krankenbett. 10. Aufl. Berlin **1922**. — [20] *Propper*, Beobachtungen zur Cytologie des Sputums. Schweiz. med. Wschr. **1925**, 637. — [21] *Sahli*, Klinische Untersuchungsmethoden. 6. Aufl. Leipzig **1914**. — [22] *Schiele*, Über Morphologie des Auswurfs bei Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **61**, 187 (1925). — [23] *Sedlmeyr*, Untersuchung des tuberkulösen Sputums. Tbk.bibl. Nr **11**, Beih. z. Z. Tbk. — [24] *Sedlmeyr*, Neue Ergebnisse über die Untersuchung und Bedeutung des Sputums. Übersichtsreferat Zbl. Tbk.forschg **26**, 513 (1927). — [25] *Sselesnew*, Die Morphologie des Sputums bei verschiedenen Lungeninfektionen und dessen chemische Veränderungen. Perm. med. Ž. **2**, 49 (1924). (Ref. Zbl. Tbk.forschg **24**, 799 [1925].) — [26] *Wolff-Eisner*, Frühdiagnose und Tuberkulose-Immunität. 2. Aufl. Würzburg 1909.